

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 8 日 (08.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/16099 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 401/00, A61K 31/592, A61P 3/02, 3/14, 35/00, 37/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05743
- (22) 国際出願日: 2000 年 8 月 25 日 (25.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/241650 1999 年 8 月 27 日 (27.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山浩明 (TAKAYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo (JP).

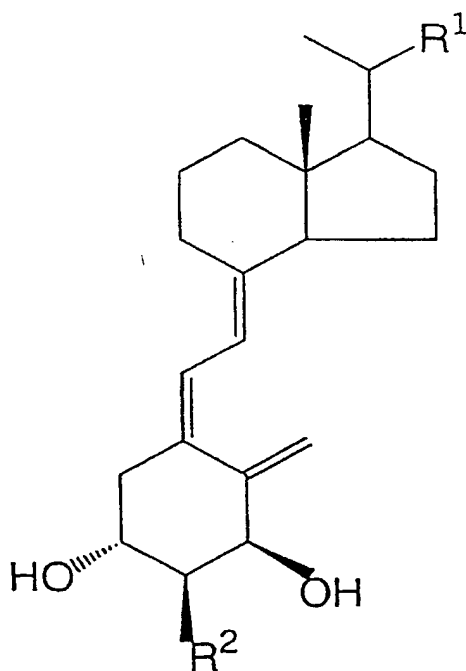
谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo (JP). 藤島利江 (FUJISHIMA, Toshie) [JP/JP]; 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町321-2-201 Tokyo (JP). 須原義智 (SUHARA, Yoshitomo) [JP/JP]; 〒226-0025 神奈川県横浜市緑区十日市場町1258番地 5-7-301 Kanagawa (JP). 二瓶賢一 (NIHEI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒220-0105 神奈川県津久井郡城山町久保沢3-5-12-A103 Kanagawa (JP). 紺野勝弘 (KONNO, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒199-0104 神奈川県津久井郡相模湖町千木良1245-18 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: VITAMIN D DERIVATIVES HAVING SUBSTITUENTS AT THE 2 α -POSITION

(54) 発明の名称: 2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体



(57) Abstract: Novel vitamin D₃ derivatives having substituents at the 2 α -position, which are represented by general formula (I), wherein R¹ is a saturated aliphatic C₁-C₁₅ hydrocarbon group which may be substituted with one to three optionally protected hydroxyl groups; and R² is a saturated aliphatic C₁-C₁₀ hydrocarbon group optionally substituted with one or more members which may be the same or different from each other and are selected from among hydroxyl, halogeno, cyano, lower alkoxy, amino, and acylamino, with the proviso that when R² has only one carbon atom, it must have a substituent.

(I)

[続葉有]

WO 01/16099 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

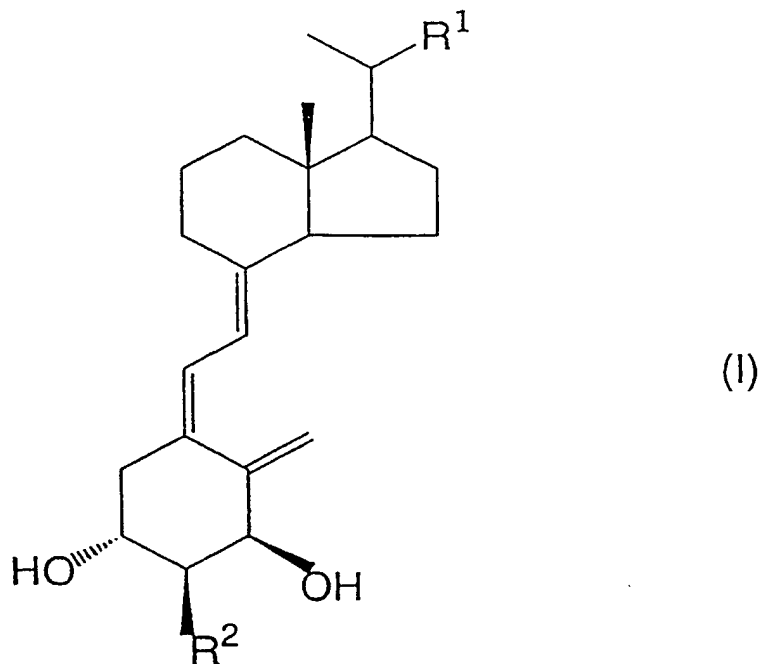
添付公開書類:
— 国際調査報告

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明の目的は、2 α 位に置換基を有する新規なビタミンD₃誘導体を合成することである。

本発明により、一般式 (1)



(式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

で表されるビタミンD誘導体が提供される。

明細書

2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体に関する。

背景技術

- 10 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃をはじめとする活性型ビタミンD₃はカルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。しかしながら、活性型ビタミンD₃のなかには、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こしやすい化合物が存在し、このような化合物は抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等の使用に
- 15 は適さない。したがって、これらビタミンD類の作用の中でも特定の作用に優れたビタミンD誘導体を得ることを目的として、数多くのビタミンD誘導体の合成が研究されている。

- 本発明者らによるこれまでの研究により、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）のA環部分に2 α -メチル基を導入するとビタミンD受容体（VDR）結合能が上昇することが判明している（K. Konno, 他, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 151）。さらに、2 α -メチル基の導入と側鎖部の20-エピ化とを組み合わせることにより、VDR結合能が加算的に上昇することも報告されている（T. Fujishima他, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2145）。
- 20

- しかしながら、2 α 位にメチル基以外の置換基を導入すること、20位のエピ化を組み合わせたビタミンD誘導体の合成については報告されておらず、その生理活性も検討されていない。
- 25

発明の開示

本発明は、2 α 位にメチル基以外の置換基を有し、1位および3位の水酸基を

それぞれ α 配置および β 配置とし、20位をエピ化した新規なビタミンD₃誘導体を合成し、提供することを目的とする。

本発明はまた、合成したビタミンD₃誘導体の生物活性を評価することを目的とする。

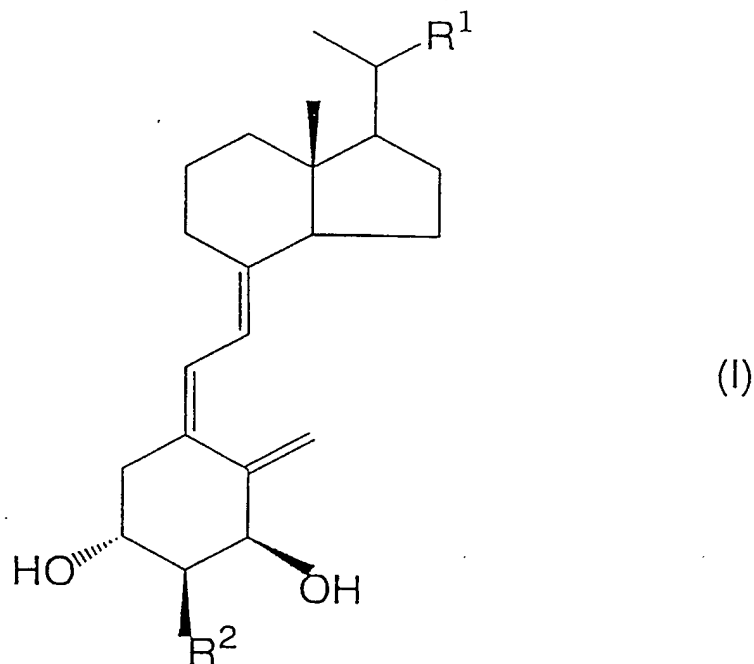
- 5 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、所望の側鎖部を含むCD環化合物を合成し、これを、2 α 位に所望の置換基を有するA環化合物とカップリングさせることにより種々の立体配置を有するビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を提供するに至った。

即ち、本発明によれば、一般式(I)：

10

15

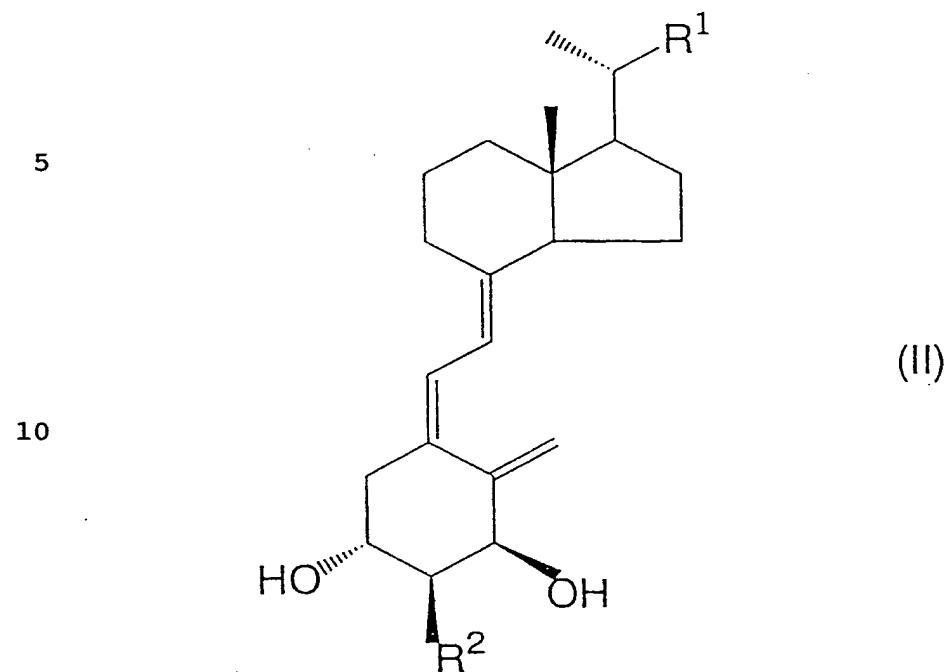
20



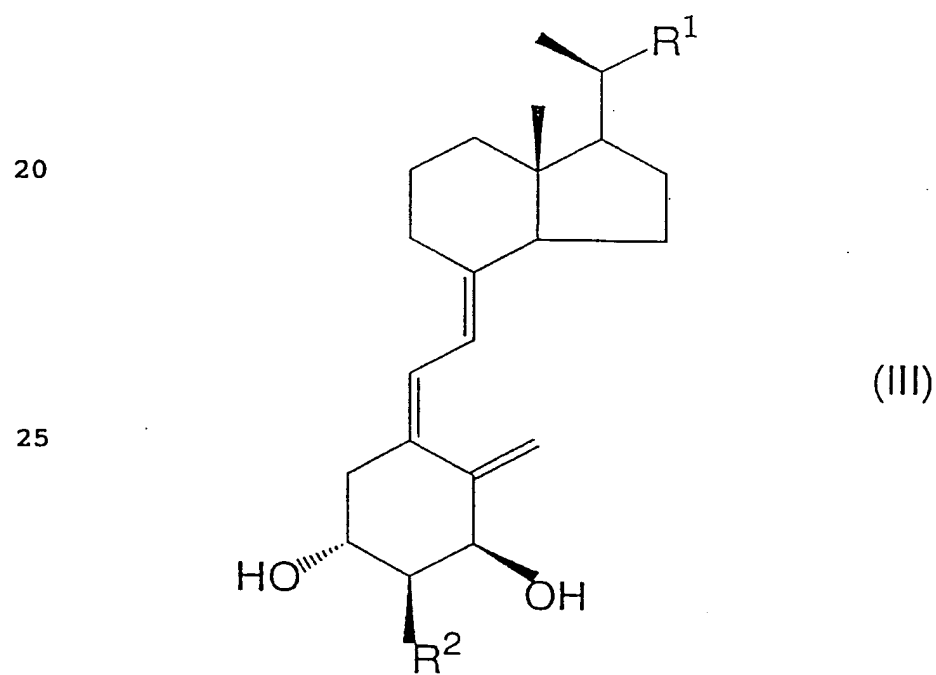
- (式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)で表されるビタミンD誘導体を提供される。

こうしたビタミンD誘導体の中でも、一般式 (I I) :



あるいは、一般式 (I I I) :



で表されるものが好ましい。

一般式 (I)、(II)、(III) において、R²は好ましくはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基である。

一般式 (I)、(II)、(III) において、R¹は好ましくは1個の水酸基または保護された水酸基で置換されている炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、特に好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

本発明の特に好ましい化合物は、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(4'-ヒドロキシブチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(5'-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(6'-ヒドロキシヘキシル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ブチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-

2-ペンチル-1, 3, 25-トリオール、および、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヘキシル-1, 3, 25-トリオールから成る群から選択される化合物である。

- 5 本発明によれば、上記した本発明のビタミンD誘導体を有効成分として含む医薬組成物が提供される。こうした薬剤としては、例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤等がある。

本発明によれば、薬剤としての本発明のビタミンD誘導体の使用が提供される。こうした薬剤としては、例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗

- 10 腫瘍剤または免疫調節剤等がある。

発明を実施するための好ましい形態

以下に、本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体およびそれを含む医薬組成物の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

- 15 なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願平11-241650号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

一般式 (I) において、R¹は1~3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和脂肪族炭化水素基を表す。

- 20 本明細書において、飽和脂肪族炭化水素基とは、一般的には直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、tert-ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられ、好ましくは3-メチルブチル基、3-エチルペンチル基、4-メチルペンチル基、3-(n-プロピル)ヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、4-(n-プロピル)ヘプチル基などが挙げられる。

R¹としては、5-メチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、4-メチルペンチル基などが好ましい。

また水酸基で置換されていてもよい飽和脂肪族炭化水素基とは、前記の飽和炭

化水素基の任意の水素原子が1以上の水酸基で置換されていてもよい基を意味する。

- R¹においては、置換している水酸基の数は、0、1、2または3であり、好ましくは1または2であり、さらに好ましくは1である。水酸基で置換されている
- 5 飽和脂肪族炭化水素基の具体例としては、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-エチル-2-ヒドロキシブチル基、2-エチル-3-ヒドロキシブチル基、2-エチル-2, 3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、3-ヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、2, 3-ジヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、2, 3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、2, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-エチル-2-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-3-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-4-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-2, 3-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-2, 4-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-3, 4-ジヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、4-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2, 3-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2, 4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3, 4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3, 5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4, 5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-3-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-5-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3, 4-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3, 5-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、5-
- 10
- 15
- 20
- 25

- ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3,4-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3,5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4,5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、6-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4,5-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4,6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5,6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-エチル-4-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-6-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4,5-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4,6-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5,6-ジヒドロキシヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4,5-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4,6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5,6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、7-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5,6-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5,7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6,7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-エチル-5-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-6-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-7-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-5,6-ジヒドロキシオクチル基、6-エチル-5,7-ジヒドロキシオクチル基、6-エチル-6,7-ジヒドロキシオクチル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5,6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5,7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6,7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基等の飽和脂肪族炭化水素基等が挙げられる。好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基等であり、さらに好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

一般式 (I)、(II)、(III) の R^1 における水酸基の保護基としては、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などが挙げられ、好ましくはアシル基、置換シリル基である。

- アシル基とは、置換されたカルボニル基を意味し、ここでいうカルボニル基の
- 5 置換基とは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラールキルオキシ基等を意味する。アシル基は、好ましくはホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキル
- 10 オキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などを示し、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示す。
- 15 置換シリル基とは、1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基などで置換されたシリル基を意味し、好ましくは3置換されたシリル基を示す。置換シリル基の好ましい例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。
- 20

- 置換アルキル基とは1以上の置換基で置換されているアルキル基を示し、ここで置換基の好ましい例としては、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基や置換基を有していてもよいアリール基が挙げられ、特に置換基を有していてもよいアルキルオキシ基が挙げられる。アルキルオキシ基などの置換基を有していてもよいアルキルオキシ基で置換された置換アルキル基としては、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基の他にテトラヒドロピラン-2-イル基などが挙げられる。また置換基の例としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、スルホニル基等が挙げられる。
- 25

一般式 (I)、(II)、(III) において、 R^2 は飽和脂肪族炭化水素基を表し、これらは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基の 1 以上で置換されていてもよい。

- 飽和脂肪族炭化水素基としては、上述のように、直鎖あるいは分岐状のアルキル基が挙げられるが、炭素数 1~10 であることが好ましい。さらに好ましくは、炭素数 1~6、特に好ましくは炭素数 3~5 である。

ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子であり、低級アルコキシ基とは、炭素数 1~6 であるものを表わす。水酸基及びアミノ基は保護基を伴ってもよい。

- アシルアミノ基のアシル基としては、上述と同様に、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などが好ましく、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等がさらに好ましい。

中でも、置換基としては、水酸基およびハロゲン原子が好ましい。置換基の数は、0、1、2 または 3 であり、好ましくは 1 または 2 であり、さらに好ましくは 1 である。

- R^2 が、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのいずれかの基であることが特に好ましい。

- 本発明の一般式 (I) の化合物において、1 位及び 3 位の水酸基、並びに 2 位の低級アルキル基の立体配置は α 、 β の何れの化合物も本発明に含まれる。さらに、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、好ましい化合物としては、 1α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシメチルビタミン D_3 、 1α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシエチルビタミン D_3 、 1α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシプロピルビタミン D_3 、 1α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロ

キシブチルビタミンD₃、1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシペンチ
 ルビタミンD₃、1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシヘキシルビタミ
 ンD₃、1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -エチルビタミンD₃、1 α 、25-ジ
 ヒドロキシ-2 α -プロピルビタミンD₃、1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -
 5 ブチルビタミンD₃、1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -ペンチルビタミンD₃お
 よび1 α 、25-ジヒドロキシ-2 α -ヘキシルビタミンD₃が挙げられる。特
 に好ましい具体的化合物としては、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20
 R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロ
 キシメチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R
 10 , 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-
 (2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (
 1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレス
 タトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール、
 (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
 15 0(19)-コレスタトリエン-2-(4'-ヒドロキシブチル)-1, 3, 2
 5-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-
 セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(5'-ヒドロキシペン
 チル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 2
 0R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(6
 20 ' -ヒドロキシヘキシル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1
 S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタ
 トリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S,
 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリ
 エン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2
 25 S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエ
 ン-2-ブチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S,
 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-
 2-ペンチル-1, 3, 25-トリオール、および、(5Z, 7E) - (1S,
 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリ

エン-2-ヘキシル-1, 3, 25-トリオールである。

本発明の一般式(I)の化合物の合成法は何ら限定されないが、例えば、下記の実施例に示すように、ビタミンD誘導体のA環部分とCD環部分とを別途に合成し、それらをカップリングさせる方法を挙げることができる。

- 5 ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物は公知である。あるいは、公知のCD環化合物から出発して、側鎖を適宜修飾して所望のCD環化合物を得ることができる。あるいはまた、CD環化合物は、対応する側鎖を有する公知のビタミンD誘導体から得ることもできる。

10 このような公知のビタミンD誘導体としては、例えば、特開昭61-267550、特開平6-72994、特開平6-256300、特表平4-503669、特表平4-504573、特開平10-182597号、国際公開WO94/14766、国際公開WO95/27697などに記載のビタミンD誘導体を挙げることができる。

15 即ち、このようなビタミンD誘導体の水酸基を保護基で保護した後、オゾン分解し、次いで、 NaBH_4 還元することにより8位に水酸基を有するアルコール化合物を得ることができる。これを適当な酸化剤で酸化することにより8位にオキソ基を有するケトン化合物を得、さらに8位のオキソ基をプロモメチレン基に変換することにより所望の側鎖を有するCD環化合物を得ることができる。

20 2 β 位に置換基を有するA環化合物は公知であり、例えば、K. Konno他 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P. 151-156) またはT. Fujishima他 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P. 2145-2148) に記載されている。

25 2 α 位に置換基を有するA環化合物は、下記の実施例に述べる方法で、1, 2- α -イソプロピリデン- α -D-(R)-キシロフラノース等を出発物質として合成することができるが、特にこれに限定されるものではない。なお、下記の実施例で述べる化合物以外の化合物を合成する場合も、対応する出発物質を用いて同様に合成できる。

A環化合物とCD環化合物のカップリング反応は、公知の常法により行うことができる。即ち、各々上記方法で得られるA環部分との結合点に、プロモエチレン基を有するCD環化合物と、片方の末端に三重結合を有し他方の末端に二重結

合を有するA環化合物とを、パラジウム触媒（例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ およびトリフェニルフォスフィン（ PPh_3 とも略される））と一緒に、好適な溶媒中で反応させることでカップリングさせることができる。

- 5 カップリング反応後、薄層クロマトグラフィーなどの常法により生成物を精製し、さらに水酸基の保護基を除去することで目的とする2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体を得ることができる。

- 10 本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

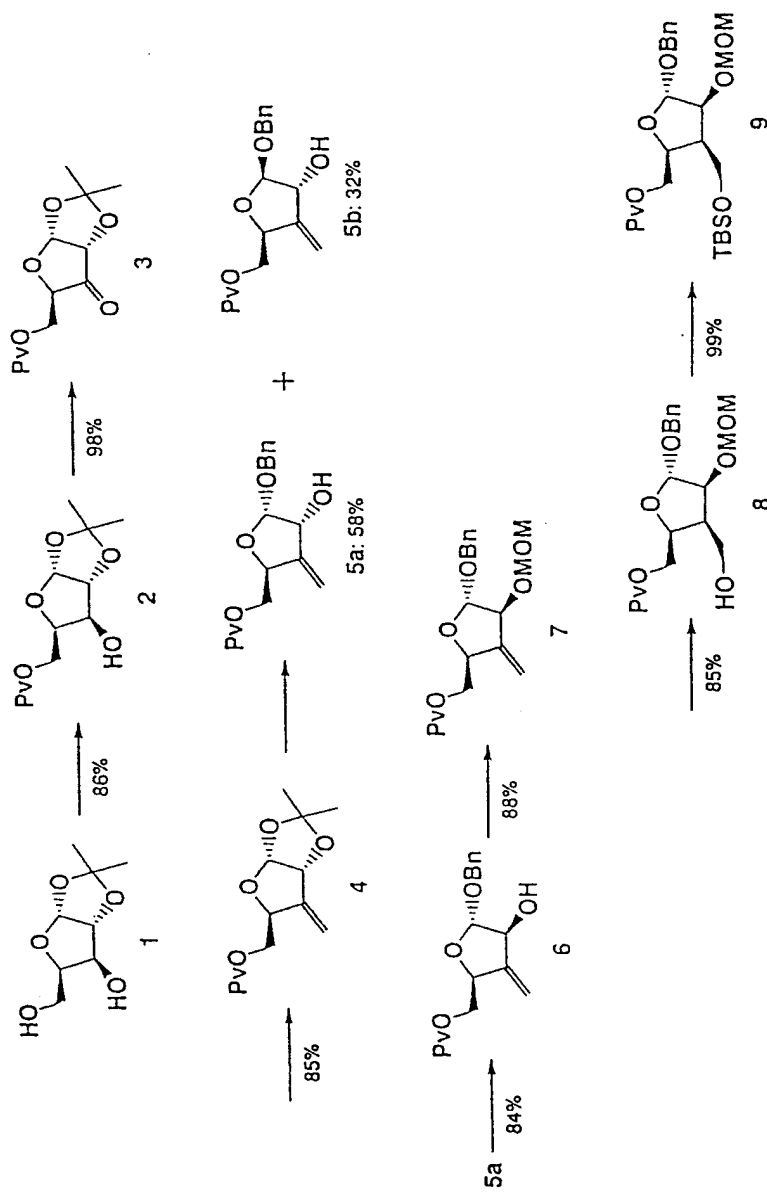
- 15 本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体型、体質、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人1日当たり0.001 μg ～0.1 μg の範囲、好ましくは0.01 μg 前後で、投与量の上限としては成人1日当たり100 μg ～10000 μg の範囲、好ましくは200 μg ～1000 μg の範囲内で選択でき、1日1～3回に分けて投与することができる。

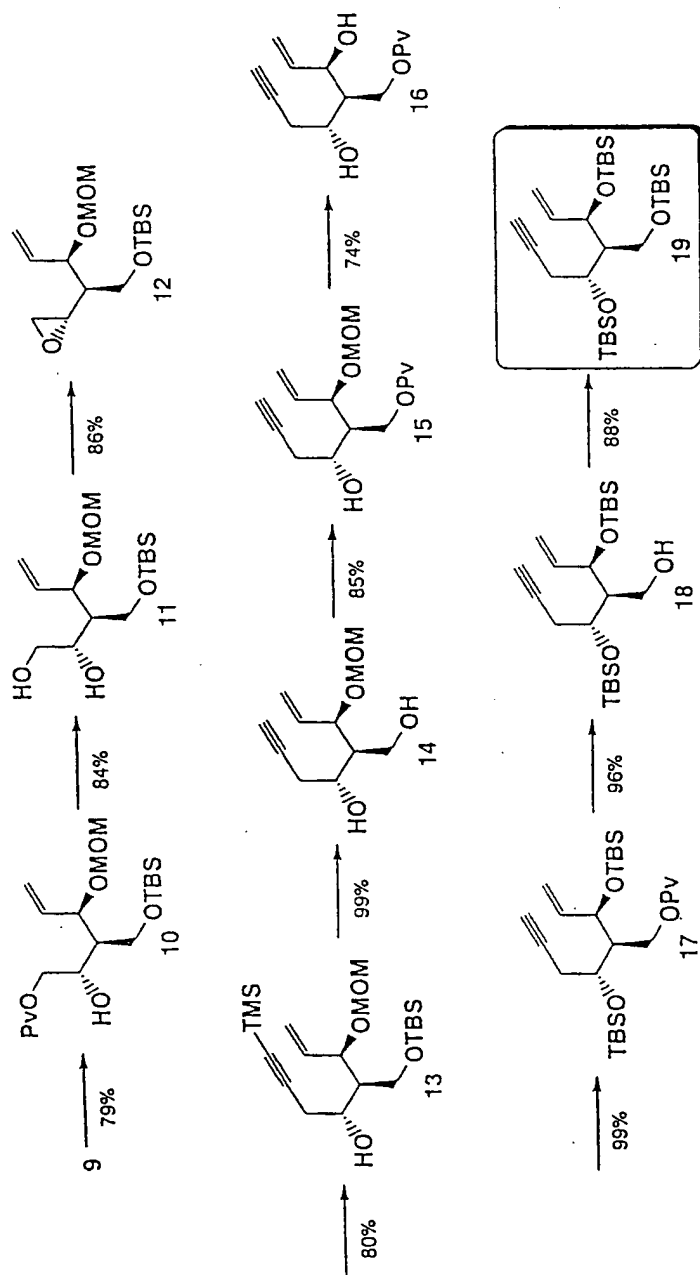
20 実施例

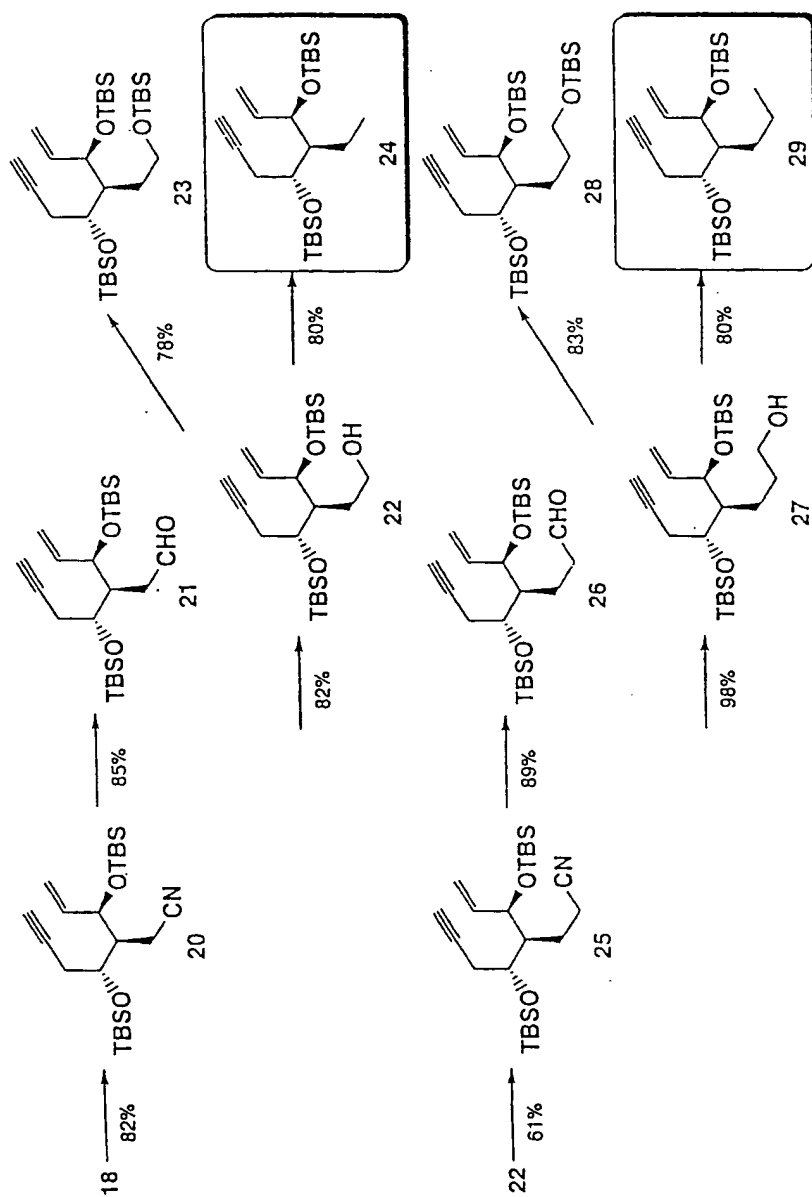
以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されることはない。

（実施例1）2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体の合成用のA環化合物の合成

- 25 実施例1で行った反応スキームを下記に示す。







(1) 5-*O*-ピバロイル-1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノース (5-*O*-Pivaloyl-1, 2-*O*-isopropylidene- α -D-xylofuranose 化合物 2) の合成

1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノース (化合物 1, 15
 5 . 0 g, 78.9 mmol) をピリジン (70 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下
 0℃に冷却した後、トリメチルアセチルクロリド (9.9 g, 82.2 mmol) を 2
 時間かけて滴下した。反応液をそのままの温度で 10 時間攪拌した後、MeOH (5
 mL) を加え濃縮した。残さをジエチルエーテル (500 mL) に溶解し、それを
 10 それぞれ 100 mL の水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し
 た。水層は 100 mL のジエチルエーテルで 3 回抽出して、先のジエチルエーテル層
 と合わせた。得られたエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。
 残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) によ
 り精製し、無色油状の化合物 2 (18.7 g, 86%) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 2.69 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 1.
 15 32 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 4.10 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.78 (bs, 1H), 4.17
 (dd, 1H, J = 5.6, 11.2 Hz), 4.25 (ddd, 1H, J = 2.8, 5.6, 7.2 Hz), 4.50 (dd
 , 1H, J = 7.2, 11.2 Hz), 4.56 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 3.6 Hz)
 ; HREIMS C₁₂H₁₉O₆ (M⁺-CH₃) 計算値 259.1182, 測定値 259.1182.

(2) 5-*O*-ピバロイル-1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロ
 20 -3-ペントフラノース (5-*O*-Pivaloyl-1, 2-*O*-isopropylidene- α -D-erythro-3-
 -pentofuranose 化合物 3) の合成

化合物 2 (10.5 g, 38.3 mmol) をジクロロメタン (800 mL) に溶解し、室温下
 ゼオライト (75 g) と PCC (ピリジニウムクロクロメート) (36.5 g, 169.4 mmol)
 1) を加え、3 時間攪拌した。反応液をヘキサン (800 mL) で希釈した後濾過し、濃
 25 縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:
 3) で精製し、無色油状のケトン体である化合物 3 (10.2 g, 98%) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 4.19 (c 1.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 1.
 44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.23 (d, 1H, J = 3.2, 11.6 Hz), 4.37 (dd, 1H,
 J = 1.2, 3.2 Hz), 4.39 (dd, 1H, J = 3.2, 11.6 Hz), 4.57 (dt, 1H, J = 1.2, 3

. 2 Hz), 6.10 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz); HREIMS $C_{13}H_{20}O_6$ (M^+) 計算値 276.1260, 測定値 276.1262.

(3) 5- O -ピバロイル-1, 2- O -イソプロピリデン-3-デオキシ-3- C -メチレン- α -D-キシロ-ペントフラノース (5- O -Pivaloyl-1, 2- O -isopropylidene-3-deoxy-3- C -methylene- α -D-xylo-pentulofuranose 化合物4) の合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7.7 g, 21.6 mmol) を THF (100 mL) に混ぜて、室温下 1.0 M NaHMDS (ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド) の THF 溶液 (18.0 mL, 18.0 mmol) を滴下した。黄色にけん濁した反応液を室温で 1.5 時間攪拌した後、アルゴン雰囲気下 -78°C に冷却し、化合物 3 (4.3 g, 15.8 mmol) を徐々に加えた。反応液を 30 分間その温度で攪拌後、室温に戻しさらに 1 時間攪拌した。反応液を 0°C に冷却して MeOH (10 mL) を加えてジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) でそれぞれ 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (100 mL) で 3 回抽出し、先で得られたエーテル層と合わせた。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のエレフィン体である化合物 4 (3.6 g, 85 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ 13.45 (c 1.31, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 4.19 (dd, 1H, $J = 4.8, 12.0$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $J = 3.6, 12.0$ Hz), 4.91 (dd, 1H, $J = 1.2, 4.0$ Hz), 4.94 (td, 1H, $J = 2.6, 3.4, 4.8$ Hz), 5.22 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.48 (dd, 1H, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 5.87 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz); HREIMS $C_{13}H_{19}O_5$ ($M^+ - \text{Me}$) 計算値 255.1235, 測定値 255.1232.

(4) ベンジル 5- O -ピバロイル-3-デオキシ-3- C -メチレン- α -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5- O -Pivaloyl-3-deoxy-3- C -methylene- α -D-xylo-pentofuranose 化合物 5 a) と ベンジル 5- O -ピバロイル-3-デオキシ-3- C -メチレン- β -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5- O -Pivaloyl-3-deoxy-3- C -methylene- β -D-xylo-pentofuranose 化合物 5 b) の合成

化合物 4 (3.2 g, 11.9 mmol) とベンジルアルコール (8.0 g, 74.1 mmol) をトルエン (22 mL) に溶解し、0℃に冷却した後、4.0M 塩化水素-ジオキサン溶液 (10 mL, 40.0 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、16時間攪拌した後、ジエチルエーテル溶液 (200 mL) で希釈した。希釈した溶液を 0℃に冷却し、飽和重曹水 (100 mL) で中和した後、さらに有機層をそれぞれ 50 mL の水、飽和食塩水でそれぞれ 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 5 a (2.2 g, 58 %), および化合物 5 b (1.22 g, 32 %) を得た。

5 a : $[\alpha]_D^{20}$ 19.56 (c 1.23, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.26 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $J = 4.8, 12.0$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.73 (ddt, 1H, $J = 2.4, 3.4, 4.8$ Hz), 4.81 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 5.15 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 5.18 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.39 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.34 (m, 5H). 5 b : $[\alpha]_D^{20}$ -4.00 (c 1.07, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H), 2.61 (bs, 1H), 4.14 (dd, 1H, $J = 6.8, 12.0$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 4.8, 12.0$ Hz), 4.42 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz), 4.49 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 4.89 (qt, 1H, $J = 1.2, 4.8, 6.2$ Hz), 5.03 (s, 1H), 5.26 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.33 (m, 5H).

(5) ベンジル 5- O -ピバロイル-3-デオキシ-3- C -メチレン- α -D-キシロ-ペントフラノサイド (Benzyl 5-O-Pivaloyl-3-deoxy-3-C-methylene- α -D-xylo-pentofuranoside 化合物 6) の合成

化合物 5 a (2.0 g, 6.25 mmol)、p-ニトロ安息香酸 (2.1 g, 12.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.3 g, 12.6 mmol) を THF (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃に冷却した後、40%DEAD-トルエン溶液 (5.8 g, 13.9 mmol) を加えた。そのままの温度で 15 分間攪拌後、反応液を室温に戻し、さらに 3 時間攪拌した。反応液を 0℃に冷却した後、MeOH (10 mL) を加えジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。これを 50 mL の飽和重曹水と飽和食塩水でそれぞれ 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル 50 mL で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸

マグネシウムで乾燥後濾過し、濃縮した。得られた残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:10）により、不純物を含む無色油状のエステル体を得た。これは完全に精製せず、次の反応に供した。

- 5 エステル体をMeOH(100 mL)に溶解し0℃に冷却した後、1.0M水酸化ナトリウム水溶液(1.0 mL, 1.00 mmol)を滴下した。反応液をそのままの温度で1時間攪拌した後、1.0 M 塩酸 (1.5 mL, 1.5 mmol) を加え中和し、濃縮した。残さをジエチルエーテル(200 mL)に溶解し、50 mLの飽和重曹水と飽和食塩水でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル50 mLで3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:5）により精製し無色油状のアルコール体である化合物6 (1.67 g, 84%)を得た。
- 10

$[\alpha]_D^{20}$ 11.18 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 2.09 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 4.8, 12.4$ Hz), 4.33 (dd, 1H, $J = 3.2, 12.4$ Hz), 4.37 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 4.73 (ddd, 1H, $J = 1.6, 3.2, 4.3$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 5.10 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.54 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.33 (m, 5H).

15

(6) ベンジル5-*O*-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-*C*-メチレン- α -D-キシロフラノース (Benzyl 5-*O*-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-*C*-methylene- α -D-xylofuranose 化合物7) の合成

- 20 化合物6 (1.0 g, 3.13 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、0℃の温度下ジイソプロピルエチルアミン (1.24 g, 9.61 mmol)およびクロロメチルエチルエーテル (1.29 g, 16.0 mmol)を滴下した。反応液にテトラブチルアンモニウムイオダイド (360 mg, 975 μmol)を加え、遮光条件下室温で14時間攪拌した。反応
- 25 終了後、ジエチルエーテル(150 mL)で希釈して25 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で3回ずつ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:9）で精製し、無色油状の化合物7 (1.01 g, 88 %)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H, $J = 6.4, 11.2$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 5.2, 11.2$ Hz), 4.37 (s, 1H), 4.55 (d, 1H

, J= 12.0 Hz), 4.60 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 4.69 (ddd, 1H, J= 1.6, 5.2, 6.4 Hz), 4.75 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 4.76 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 5.21 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.46 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 7.33 (m, 5H).

(7) ベンジル5-〇-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル- α -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-0-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-hydroxymethyl- α -D-xylo-pentofuranose 化合物8) の合成

化合物7 (2.0 g, 5.49 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、0℃に冷却した後、0.5M 9-BBN (9-ボラビシクロ [3, 3, 1] ノナン) THF溶液(20 mL, 10.0 mmol)を滴下した。この反応液を50℃に加熱し3時間攪拌したのち0℃に冷却した。これに3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液(6.4 mL, 19.2 mmol)と30 % 過酸化水素水(12.8 mL)を加え、室温で2時間激しく攪拌した。これを酢酸エチル (200 mL)で希釈し、それぞれ50 mLの水、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で3回洗浄した。得られた水層を酢酸エチル50 mLで3回抽出し、先の有機層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:3) で精製し、無色油状の化合物8 (1.78 g, 85 %)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ 7.06 (c 1.70, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 2.34 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 2.89 (tt, 1H, J= 6.0, 8.4 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.86 (dt, 1H, J= 6.0, 11.2 Hz), 3.88 (ddd, 1H, J= 6.0, 8.4, 11.2 Hz), 4.19 (dd, 1H, J= 7.2, 11.6 Hz), 4.20 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, J= 5.6, 11.6 Hz), 4.38 (dd, 1H, J= 5.6, 7.2, 8.4 Hz), 4.50 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 4.66 (s, 2H), 4.73 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 5.15 (s, 1H), 7.34 (m, 5H).

(8) ベンジル5-〇-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)- α -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-0-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)- α -D-xylo-pentofuranose 化合物9) の合成

化合物8 (2.97 g, 7.77 mmol)をDMF(30 mL)に溶解し、室温でイミダゾール(1.06 g, 15.6 mmol)とTBDMSCl (tert-ブチルジメチルシリルクロリド) (1.76 g,

11.7 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌したのジエチルエーテル(200 mL)で希釈し、水、飽和食塩水25mLずつで3回洗浄した。得られた水層をジエチルエーテル 25 mLで3回抽出し先の有機層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状の化合物 9 (3.82 g, 99 %)を得た。

[α]_D²⁰ 7.65 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 2.80 (qt, 1H, J= 4.8, 6.8, 8.8 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, J= 6.8, 10.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J= 8.8, 10.0 Hz), 4.07 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 4.09 (dd, 1H, J= 7.4, 12.0 Hz), 4.13 (dd, 1H, J= 4.8, 12.0 Hz), 4.69 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 5.10 (s, 1H), 7.28 (m, 5H); HREIMS C₂₅H₄₁O₆Si (M⁺-OCH₃) 計算値 465.2673, 測定値 465.2666.

(9) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-メトキシメチルオキシ-6-オ-ピバロイル-ヘクス-1-エン-5-オール
(3S, 4R, 5R-4-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-6-O-pivaloyl-hex-1-en-5-ol 化合物 10 の合成)

化合物 9 (3.98 g, 8.02 mmol)をエタノール (40 mL)に溶解し、Pd(OH)₂ (400 mg)を加えて水素雰囲気下室温で12時間攪拌し接触還元した。反応液をセライトで濾過したのち、濾液を濃縮して無色油状のヘミアセタール体を得た。これは精製せずに次の反応を行った。

メチルトリホスホニウムブロミド (10.9 g, 30.5 mL)をTHF (50 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下0℃に冷却したのち、1.0 M LiHMDS (リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)の THF溶液 (29 mL, 29.0 mmol)を滴下した。室温で40分間攪拌し反応液の色が黄色に変化したら再び0℃に冷却し、ヘミアセタール体をTHF (20 mL)に溶解した溶液を滴下した。反応液を0℃で40分間攪拌したのち、MeOH (5 mL)を加え、ジエチルエーテル (300 mL)で希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水50 mLずつで3回洗浄し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (50 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:6) で精製し、無色油状のオレフィン体である化合物 10 (2

. 57 g, 79 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D -5.63$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 2.74 (ddt, 1H, $J = 4.4, 7.2, 8.0$ Hz), 3.40 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.82 (dd, 1H, $J = 4.4, 10.4$ Hz), 3.90 (dd, 1H, $J = 4.8, 5.6, 7.2$ Hz), 4.40 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.30 (dd, 1H, $J = 1.2, 16.8$ Hz), 5.33 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.70 (ddd, 1H, $J = 8.0, 10.4, 16.8$ Hz); HREIMS $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+-OCH_3) 計算値 373.2411, 測定値 373.2421.

(10) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-メトキシメチルオキシヘクス-1-エン-5,6-ジオール (3S, 4R, 5R-4-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-hex-1-en-5,6-diol 化合物11)の合成

化合物10 (3.20 g, 7.92 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、30分かけて1.0M DIBAL (ジイソブチルアルミニウムハイドライド)のトルエン溶液(19.8 mL, 19.8 mmol)を滴下した。10分後、反応液にメタノール(1 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加えてジエチルエーテル(250 mL)で希釈した後セライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水50 mLずつで3回洗浄し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル(25 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 2:3)で精製し、無色油状のジオール体である化合物11 (2.12 g, 84 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D -6.89$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.77 (ddt, 1H, $J = 4.8, 6.5, 8.0$ Hz), 2.67 (dd, 1H, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 3.40 (s, 3H), 3.52 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.70 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.14 (m, 1H), 4.30 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.29 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 5.32 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.69 (ddd, 1H, $J = 8.0, 10.0, 16.8$ Hz); HREIMS $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+-OCH_3) 計算値 289.1835, 測定値 289.1838.

(11) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-

3-メトキシメチルオキシヘクス-1-エン-5, 6-エポキシド (3S, 4R, 5R-4-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-hex-1-en-5, 6-epoxide 化合物 12) の合成

化合物 11 (3.20 g, 11.6 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、DMAP (4-
 5 (ジメチルアミノ) ピリジン) (2.84 g, 23.4 mmol) を加えた後 0℃ に冷却して
 激しく攪拌した。そこへ 2-メシチレンスルホニルクロリド (3.80 g, 17.4 mmol)
) をゆっくり加えそのままの温度で 4 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (2
 00 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチル
 エーテル (25 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシ
 10 ウムで乾燥後、濾過、濃縮してスルホンエステルを得た。これは精製せずに次の
 操作に移った。

スルホンエステルを THF (50 mL) に溶解し、-78℃ に冷却したのち 1.0 M LiHMD
 S THF 溶液 (2.5 mL, 2.5 mmol) を滴下した。20 分間そのままの温度で攪拌したのち
 0℃ にしてさらに 20 分間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、
 15 飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。水層を
 ジエチルエーテル (25 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸
 マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラ
 フィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のエポキシ体である化合
 物 12 (3.01 g, 86 %) を得た。

20 $[\alpha]_D^{20} -7.90$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 3H), 0.
 .04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.26 (dddd, 1H, $J = 3.4, 4.0, 5.2, 7.2$ Hz), 2.
 62 (dd, 1H, $J = 2.8, 5.2$ Hz), 2.87 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.04 (td, 1H, $J = 2$
 .8, 3.4, 5.2 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 4.0, 10.0$ Hz), 3.82 (dd
 , 1H, $J = 5.2, 10.0$ Hz), 4.31 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz)
 25 , 4.68 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.24 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 5.25 (d, 1H, $J = 17.$
 2 Hz), 5.70 (ddd, 1H, $J = 7.2, 10.0, 17.2$ Hz); HREIMS $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$)
 計算値 271.1729, 測定値 271.1732.

(12) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-
 3-メトキシメチルオキシ-8-トリメチルシリル-オクト-1-エン-7-イ

ン-5-オール (3S, 4R, 5R-4-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethoxy-8-trimethylsilyl-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 1 3) の合成

- エチルトリメチルシラン (3.88 g, 39.6 mmol) を THF (100 mL) に溶解し 0℃ に冷却したのち、1.54 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (22.7 mL, 36.0 mmol) をゆっくり加えた。そのままの温度で 15 分間攪拌したのち反応液を -78℃ に冷却し、それに化合物 1 2 (3.01 g, 9.97 mmol) を THF (20 mL) に溶解した溶液を加え、さらに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (Boron trifluoride diethyl ether complex 1.70 g, 12.0 mmol) を加えた。溶液を室温まで戻し 40 分間攪拌したのちジエチルエーテル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 50 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状の enyne 体である化合物 1 3 (3.20 g, 80 %) を得た。

- $[\alpha]_D^{20} -7.14$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.11 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.93 (ddt, 1H, J = 4.0, 5.6, 8.0 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 8.0, 16.8 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 6.4, 16.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.60 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 4.0, 10.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 5.6, 10.8 Hz), 4.21 (ddt, 1H, J = 5.6, 6.4, 8.0 Hz), 4.44 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.70 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 5.71 (td, 1H, J = 8.0, 10.8, 17.2 Hz).

(1 3) 3 S, 4 R, 5 R-4-ヒドロキシメチル-3-メトキシメチルオキシ-オクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S, 4R, 5R-4-hydroxymethyl-3-methoxymethoxy-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 1 4) の合成

- 化合物 1 3 (3.20 g, 8.0 mmol) を THF (45 mL) に溶解し 0℃ に冷却したのち 1.0 M TBAF (テトラブチルアンモニウムフルオリド)-THF 溶液 (17.6 mL, 17.6 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、さらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。水層を酢酸エチル (25 mL) で 3 回抽出し、先に得られた有機層と合わせ

、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 2:3）で精製し、無色油状のジオール体である化合物 1 4（1.69 g, 99 %）を得た。

$[\alpha]_D^{20} -11.15$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (ddt, 1H, J= 3.2, 4.8, 7.2 Hz), 2.05 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.50 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 2.60 (bs, 1H), 2.63 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 3.32 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H, J= 4.8, 11.2 Hz), 4.00 (dd, 1H, J= 4.8, 11.2 Hz), 4.30 (ddt, 1H, J= 3.2, 4.4, 6.8 Hz), 4.44 (tt, 1H, J= 1.2, 7.2 Hz), 4.61 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 4.70 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 5.33 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.35 (d, 1H, J= 1.2, 17.2 Hz), 5.71 (ddd, 1H, J= 7.2, 10.4, 17.2 Hz).

(1 4) 3 S, 4 R, 5 R-4-ピバロイルオキシメチル-3-メトキシメチルオキシ-オクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S, 4R, 5R-4-Pivaloyloxymethyl-3-methoxymethyloxy-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 1 5) の合成

化合物 1 4（1.62 g, 7.57 mmol）をピリジン（1.7 mL）とジクロロメタン（6.8 mL）に溶解し、0℃に冷却した。これにトリメチルアセチルクロリド（1.08 g, 8.96 mmol）を30分以上かけて滴下し、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、さらに4時間攪拌したのちジエチルエーテル（100 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水20 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル（20 mL）で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:4）で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 1 5（1.92 g, 85 %）を得た。

$[\alpha]_D^{20} -10.05$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 2.03 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 2.46 (ddt, 1H, J= 2.4, 4.8, 5.6 Hz), 2.46 (ddd, 1H, J= 2.4, 7.6, 16.8 Hz), 2.58 (ddd, 1H, J= 2.4, 6.4, 16.8 Hz), 3.10 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 3.39 (s, 3H), 4.26 (ddt, 1H, J= 2.4, 6.4, 7.6 Hz), 4.29 (dd, 1H, J= 5.6, 11.6 Hz), 4.33 (dd, 1H, J= 5.6, 11.6 Hz), 4.40 (ddt, 1H, J= 1.2, 4.8, 6.8 Hz), 4.44 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 4.57 (d, 1H, J= 7.2

Hz), 4.70 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 5.31 (dt, 1H, J= 1.2, 17.6 Hz), 5.34 (d, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.71 (ddd, 1H, J= 6.8, 10.4, 17.6 Hz).

(15) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチルーオクトー1-エン-7-イン-3, 5-ジオール (3S, 4R, 5R-4-Pivaloyloxymethyl-oct-1-en-7-yn-3, 5-diol 化合物16) の合成

化合物15 (2.10 g, 7.05 mmol) をtert-ブチルアルコール (60 mL) に溶解し、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (17.6 g, 70.0 mmol) を加えて12時間還流した。反応液を室温に冷却したのち濃縮した。残さをジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水20 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:3) で精製し、無色油状のジオール体である化合物16 (1.33 g, 74 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ 1.75 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 2.05 (t, 1H, J= 2.4 Hz), 2.06 (dddd, 1H, J= 2.4, 4.4, 5.6, 6.8 Hz), 2.43 (ddd, 1H, J= 2.4, 7.2, 16.8 Hz), 2.57 (ddd, 1H, J= 2.4, 7.2, 16.8 Hz), 2.73 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 3.07 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 4.24 (tt, 1H, J= 2.4, 7.2 Hz), 4.31 (dd, 1H, J= 5.6, 11.6 Hz), 4.43 (dd, 1H, J= 6.8, 11.6 Hz), 4.45 (ddt, 1H, J= 1.2, 4.4, 5.6 Hz), 5.28 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.28 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.40 (d, 1H, J= 1.2, 16.8 Hz), 5.92 (ddd, 1H, J= 5.6, 10.4, 16.8 Hz).

(16) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチルー3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-オクトー1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-Pivaloyloxymethyl-3, 5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物17) の合成

化合物16 (1.31 g, 5.16 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し0℃に冷却したのち2, 6-ルチジン (2.21 g, 20.6 mmol) とTBDMSOTf (tert-ブチルジメチルシリルトリフラート) (4.09 g, 15.5 mmol) を加えた。反応液をそのままの温度で2時間攪拌したのちジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和

食塩水20 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:40) で精製し、無色油状のシリルエーテル体である化合物 17 (2.47 g, 99 %)を得た。

5 .

$[\alpha]_D^{20} -0.37$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.98 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 2.19 (dq, 1H, $J = 4.0, 6.0$ Hz), 2.45 (ddd, 1H, $J = 2.4, 4.8, 16.4$ Hz), 2.54 (ddd, 1H, $J = 2.4, 7.2, 16.4$ Hz), 3.99 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.0$ Hz), 4.16 (ddd, 1H, $J = 4.0, 4.8, 7.2$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J = 6.0, 7.6$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.0$ Hz), 5.09 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 5.84 (ddd, 1H, $J = 7.6, 10.0, 17.2$ Hz); HREIMS $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ - \text{t-Bu}$) 計算値 425.2543, 測定値 425.2543

(17) 3S, 4R, 5R-4-ヒドロキシメチル-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-Hydroxymethyl-3, 5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 18) の合成

化合物 17 (2.47 g, 5.12 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に冷却し、 -78°C に冷却したのち30分以上かけて、1.0 M ジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (7.7 mL, 7.70 mmol) を加えた。そのままの温度で10分間攪拌したのちメタノール (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水20 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 18 (1.96 g, 96 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} 0.11$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 2.01 (t, 1H, $J = 2$

. 8 Hz), 2.09 (ddt, 1H, J= 2.0, 4.8, 7.2 Hz), 2.46 (ddd, 1H, J= 2.8, 4.8, 16.8 Hz), 2.51 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 3.07 (dd, 1H, J= 4.8, 7.2 Hz), 3.72 (ddd, 1H, J= 4.8, 7.2, 12.4 Hz), 3.82 (dt, 1H, J = 7.2, 12.4 Hz), 4.08 (dt, 1H, J= 4.8, 6.8 Hz), 4.33 (dd, 1H, J= 6.0, 12.0 Hz), 5.20 (dt, 1H, J = 2.0, 10.4 Hz), 5.28 (dt, 1H, J = 2.0, 17.2 Hz), 5.84 (dd, 1H, J= 7.2, 10.4, 17.2 Hz); HREIMS $C_{21}H_{42}O_3Si_2$ (M⁺) 計算値 398.2672, 測定値 398.2669.

(18) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物19) の合成

化合物18 (40.0 mg, 101 μ mol)をDMF (2.0 mL)に溶解し、室温でイミダゾール(13.6 mg, 200 μ mol)とTBDMSCl (tert-ブチルジメチルシリルクロリド) (22.6 mg, 150 μ L)を加え3時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル(20 mL)で希釈し、水および飽和食塩水5 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル(5 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:50)で精製し、無色油状のシリルエーテル体である化合物19 (46.0 mg, 88 %)を得た。

[α]_D²⁰ 0.59 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 18H), 1.93 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.00 (ddt, 1H, J= 5.2, 5.6, 6.4 Hz), 2.44 (ddd, 1H, J= 2.8, 5.6, 16.8 Hz), 2.57 (ddd, 1H, J= 2.8, 5.6, 16.8 Hz), 3.56 (dd, 1H, J= 6.0, 10.0 Hz), 3.81 (dd, 1H, J= 6.0, 10.0 Hz), 4.09 (dt, 1H, J= 4.8, 5.6 Hz), 4.30 (ddt, 1H, J= 1.2, 5.2, 6.8 Hz), 5.03 (dt, 1H, J= 1.2, 9.6 Hz), 5.11 (dt, 1H, J = 1.2, 17.2 Hz), 5.92 (ddd, 1H, J= 6.8, 9.6, 17.2 Hz).

(19) 3S, 4R, 5R-4-シアノメチル-3,5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-Cyanomethyl-3

, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 20) の合成

化合物 18 (314 mg, 789 μ mol) をジクロロメタンに溶解し、DMAP (ジメチルアミノピリジン) (372 mg, 3.04 mmol) を加えたのち 0℃ に冷却した。この溶液を激しく攪拌しながら 2-メシチレンスルホニルクロリド (582 mg, 2.66 mmol) を加え、
 5 そのままの温度で 12 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 15 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (15 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残さは精製せずに次の操作を行った。

スルホンエステルを DMSO (ジメチルスルホキシド) (5.0 mL) に溶解し、シアニ
 10 化ナトリウム (78.0 mg, 1.59 mmol) を加えて 70℃ で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻したのちジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 15 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (15 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:20) で精製し、無色油
 15 状のニトリル体である化合物 20 (263 mg, 82 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ -0.44 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.03 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.29 (tt, 1H, $J = 6.0, 6.8$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 6.0, 16.4$ Hz), 2.46 (ddd, 1H, $J = 2.8, 4.4, 16.8$ Hz), 2.48 (dd, 1H, $J = 6.0, 16.4$ Hz), 2.52 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.8, 16.8$ Hz), 4.04 (dt, 1H, $J = 4.4, 6.8$ Hz), 4.20 (ddt, 1H, $J = 1.2, 6.4, 6.8$ Hz), 5.24 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.31 (dt, 1H, $J = 1.2, 16.8$ Hz), 5.82 (ddd, 1H, $J = 6.4, 10.4, 16.8$ Hz).

(20) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ
 25 4-(2'-エタナール)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(2'-ethanal)-oct-1-en-7-yne 化合物 21) の合成

化合物 20 (184 mg, 452 μ mol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、-78℃ に冷却したのち 10 分間以上かけて、1.0 M ジイソブチルアルミニウムハイド

ライドのトルエン溶液 (530 μ L, 530 μ mol)を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液にメタノール(1 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加え、ジエチルエーテル(100 mL)で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:20) で精製し、無色油状のアルデヒド体である化合物 2 1 (157 mg, 85 %)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ 0.77 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.04 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.37 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.0, 16.8$ Hz), 2.40 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 17.2$ Hz), 2.42 (ddd, 1H, $J = 1.6, 7.2, 17.2$ Hz), 2.44 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.0, 16.8$ Hz), 2.68 (ddd, 1H, $J = 5.2, 6.4$ Hz), 3.84 (dt, 1H, $J = 5.2, 6.0$ Hz), 4.23 (ddt, 1H, $J = 1.6, 6.4, 6.8$ Hz), 5.18 (dt, 1H, $J = 1.6, 10.0$ Hz), 5.21 (dt, 1H, $J = 1.6, 16.0$ Hz), 5.73 (ddd, 1H, $J = 6.8, 10.0, 16.8$ Hz); HREIMS $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$ (M^+) 計算値 410.2673, 測定値 410.2667.

(2 1) 3 S, 4 R, 5 R-4-(2'-ヒドロキシエチル)-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(2'-Hydroxyethyl)-3, 5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 2 2) の合成

化合物 2 1 (157 mg, 383 μ mol) をメタノール(2.0 mL)に溶解し0℃に冷却したのち水素化ホウ素ナトリウム(28.0 mg, 741 μ mol)を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。反応液を室温に戻したのちジエチルエーテル(100 mL)で希釈し、水および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 2 2 (129 mg, 82 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.40 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 2.03 (t, 1H, $J=2.8$ Hz), 2.29 (tt, 1H, $J=6.0, 6.8$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J=6.0, 16.4$ Hz), 2.01 (t, 1H, $J=2.4$ Hz), 2.04 (ddt, 1H, $J=4.8, 5.6, 7.2$ Hz), 2.41 (ddd, 1H, $J=2.4, 5.6, 17.2$ Hz), 2.45 (ddd, 1H, $J=2.4, 5.6, 17.2$ Hz), 2.93 (bs, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.85 (q, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.27 (ddt, 1H, $J=1.2, 4.8, 6.8$ Hz), 5.18 (dt, 1H, $J=1.2, 10.8$ Hz), 5.21 (dt, 1H, $J=1.2, 17.6$ Hz), 5.86 (ddd, 1H, $J=6.8, 10.8, 17.6$ Hz).

(22) 3S, 4R, 5R-4-(2'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-3,5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(2'-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物23) の合成

化合物19の合成法と同じ方法により化合物22 (60.0 mg, 146 μmol) からシリルエーテル体である化合物23 (59.0 mg, 78%)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 0.90 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 27H), 1.55 (m, 2H), 1.84 (ddt, 1H, $J=3.6, 5.2, 6.4$ Hz), 1.95 (t, 1H, $J=2.8$ Hz), 2.36 (ddd, 1H, $J=2.8, 6.4, 16.8$ Hz), 2.41 (ddd, 1H, $J=2.8, 6.4, 16.8$ Hz), 3.57 (dt, 1H, $J=6.4, 8.4$ Hz), 3.69 (dd, 1H, $J=6.4, 10.0$ Hz), 4.01 (dt, 1H, $J=3.6, 6.4$ Hz), 4.13 (t, 1H, $J=6.4$ Hz), 5.11 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J=17.2$ Hz), 5.82 (ddd, 1H, $J=6.4, 10.4, 17.2$ Hz).

(23) 3S, 4R, 5R-3,5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-エチル-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-ethyl-oct-1-en-7-yne 化合物24) の合成

化合物22 (100 mg, 243 μmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、DMAP (74.0 mg, 606 μmol) を加えた。これを0℃に冷却し激しく攪拌しながら2-メシチレンクロリド (106 mg, 485 μmol) をゆっくりと加えそのままの温度で12時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得ら

れたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られたスルホンエステルは精製せずに次の操作に移った。

- スルホンエステルをジエチルエーテル (2.0 mL) に溶解し、0℃に冷却したのち、LAH (リチウムアルミニウムヒドライド) (46.0 mg, 1.20 μ mol) をゆっくりと加えた。そのままの温度で1時間攪拌した後、さらに室温で3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却したのち酢酸エチル (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加え、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 10 mL ずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:100) で精製し、無色油状の enyne 体である化合物 24 (77.0 mg, 80 %) を得た。

- $[\alpha]_D^{20}$ 1.95 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.94 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.36 (m, 2H), 1.68 (ddt, 1H, $J = 3.6, 5.2, 6.0$ Hz), 1.95 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.39 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 16.8$ Hz), 2.42 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 16.8$ Hz), 4.01 (dt, 1H, $J = 3.6, 6.4$ Hz), 4.14 (ddt, 1H, $J = 1.2, 5.2, 7.2$ Hz), 5.08 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.14 (dt, 1H, $J = 1.2, 16.8$ Hz), 5.86 (ddd, 1H, $J = 7.2, 10.4, 16.8$ Hz).

- (24) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(2'-シアノエチル)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-(2'-cyanoethyl)-oct-1-en-7-yne 化合物 25) の合成

- 化合物 20 の合成法と同じ方法により化合物 22 (129 mg, 313 μ mol) から無色油状のニトリル体である化合物 25 (80.0 mg, 61 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$ 1.40 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 2.03 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 2.38 (ddd, 1H, $J = 2.4, 6.0, 16.8$ Hz), 2.43 (ddd, 1H, $J = 2.4, 4.8, 16.8$ Hz), 2.50 (dt, 2H, $J = 4.0, 8.4$ Hz), 3.88

(dt, 1H, $J = 4.8, 6.0$ Hz), 4.18 (tt, 1H, $J = 1.2, 6.4$ Hz), 5.19 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.25 (dt, 1H, $J = 1.2, 17.2$ Hz), 5.80 (ddd, 1H, $J = 6.4, 10.4, 17.2$ Hz); HREIMS $C_{23}H_{43}O_2NSi_2$ (M^+) 計算値 421.2814, 測定値 421.2812.

- 5 (25) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(3'-プロパナル)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-di-*i*-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3'-propanal)-oct-1-en-7-yne 化合物26) の合成

化合物21の合成法と同じ方法によりニトリル体である化合物25 (80.0 mg, 190 μ mol) から無色油状のアルデヒド体である化合物26 (71.0 mg, 89 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 0.37 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.69 (m, 2H), 1.87 (ddt, 1H, $J = 5.2, 5.6, 6.0$ Hz), 1.87 (ddt, 1H, $J = 5.2, 5.6, 6.0$ Hz), 1.99 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.40 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.0, 17.2$ Hz), 2.43 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.0, 17.2$ Hz), 2.57 (ddd, 1H, $J = 2.0, 2.8, 6.0$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 2.0, 3.2, 6.0$ Hz), 3.94 (dt, 1H, $J = 4.4, 6.0$ Hz), 4.17 (ddt, 1H, $J = 1.6, 5.6, 6.8$ Hz), 5.14 (dt, 1H, $J = 1.6, 10.4$ Hz), 5.25 (dt, 1H, $J = 1.6, 17.2$ Hz), 5.80 (ddd, 1H, $J = 6.8, 10.4, 17.2$ Hz).

- 20 (26) 3S, 4R, 5R-4-(3'-ヒドロキシプロピル)-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(3'-Hydroxypropyl)-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物27) の合成

化合物22の合成法と同じ方法により、アルデヒド体である化合物26 (71.0 mg, 167 μ mol) から無色油状のアルコール体である化合物27 (70.0 mg, 98 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.18 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.39 (m, 2H), 1.57 (bs, 1H), 1.66 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 1.85 (ddt, 1H, $J = 4.8, 5.2, 5.6$ Hz)

, 1.98 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.39 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 16.4 Hz), 2.43 (dd, 1H, J= 2.8, 6.4, 16.4 Hz), 3.61 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 3.97 (dt, 1H, J= 4.8, 6.4 Hz), 4.16 (ddt, 1H, J = 1.2, 5.6, 7.2 Hz), 5.12 (dt, 1H, J= 1.2, 9.6 Hz), 5.17 (dt, 1H, J= 1.6, 16.8 Hz), 5.84 (ddd, 1H, J= 7.2, 9.6, 16.8 Hz); HREIMS $C_{23}H_{46}O_3Si_2$ (M^+) 計算値 426.2985, 測定値 426.2977.

(27) 3S, 4R, 5R-4-(3'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-3,5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(3'-tert-Butyldimethylsilyloxypropyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物28) の合成

10 化合物23の合成法と同じ方法により、アルコール体である化合物27 (60.0 mg, 141 μ mol) から無色油状のシリルエーテル体である化合物28 (63.0 mg, 83 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.00 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 27H), 1.32 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.75 (ddt, 1H, J= 4.0, 6.4, 6.8 Hz), 1.95 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.38 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 2.42 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 3.56 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 4.03 (dt, 1H, J= 3.6, 6.0 Hz), 4.12 (dd, 1H, J = 6.4, 7.6 Hz), 5.08 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 5.14 (d, 1H, J= 17.2 Hz), 5.84 (ddd, 1H, J= 7.6, 10.0, 17.2 Hz).

20 (28) 3S, 4R, 5R-3,5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-プロピル-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-propyl-oct-1-en-7-yne 化合物29) の合成

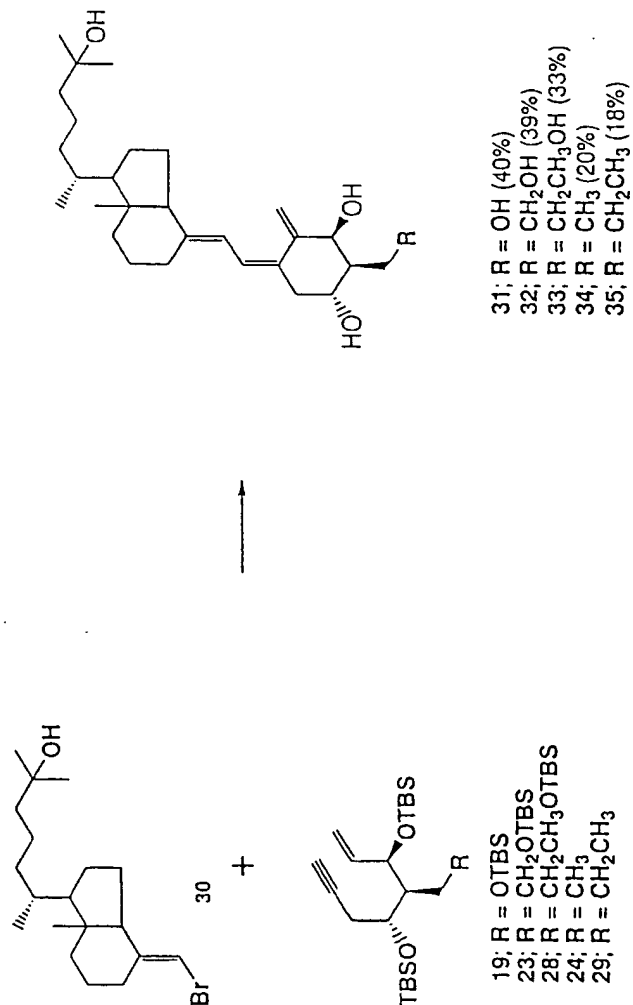
25 化合物24の合成法と同じ方法により、アルコール体である化合物27 (70.0 mg, 164 μ mol) から無色油状のenyne体である化合物29 (54.0 mg, 80 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 2.24 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 0.89 (s, 18H), 1.27 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.76 (ddt, 1H, J= 4.0, 5.2, 6.0 Hz), 1.95 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.39 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 17.6 Hz), 2.41 (dd

d, 1H, $J = 2.8, 6.4, 17.6$ Hz), 3.99 (dt, 1H, $J = 4.0, 6.4$ Hz), 4.12 (ddt, 1H, $J = 1.2, 6.0, 8.0$ Hz), 5.07 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.13 (dt, 1H, $J = 1.2, 17.2$ Hz), 5.85 (ddd, 1H, $J = 8.0, 10.4, 17.2$ Hz).

(実施例 2) 2 α 位に置換基を有するビタミン D 誘導体の合成

5 実施例 2 で行った反応スキームを下記に示す。



(1) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-Seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-2-hydroxymethyl-1, 3, 25-triol 化合物 31) の合成

- 5 シリルエーテル体である化合物 19 (20.0 mg, 39.1 μ mol) と式 (I) において、 R^1 が 4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基であるビニルプロミド 30 (20.0 mg, 58.0 μ mol) とをトリエチルアミン/トルエン (3:1, 2.0 mL) に溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (O) -クロロホルム付加物 (4.0 mg, 3.86 μ mol) とトリフェニルホスフィン (10.0 mg, 38.1 μ mol) を加えた。
- 10 この溶液を室温で15分間攪拌したのち2時間還留した。反応液をシリカゲルで濾過し濾液を濃縮後、薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) でおおまかに精製して無色固体の保護体を得た。得られた不純物を含む保護体はこのまま次の操作を行った。

- 保護体をメタノール (2.0 mL) に溶解し、0℃に冷却したのち (+)-10-カンファースルホン酸 (10.0 mg, 43 μ mol) を加えた。そのままの温度で1時間攪拌したのち
- 15 室温に戻し、さらに12時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 1.0 mL ずつで3回洗浄した。水層を酢酸エチル (2 mL) で3回抽出し、先に得られた有機層と合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さを薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し
- 20 、無色固体の化合物 31 (7.0 mg, 40 %) を得た。

- $[\alpha]_D^{20}$ 12.95 (c 0.0085, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.31 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, $J = 4.4, 12.8$ Hz), 2.73 (bs, 1H), 2.84 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.47 (bs, 1H), 5.02 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.30 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.98 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz); HREIMS $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 計算値 428.3290, 測定値 428.3287.
- 25

(2) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-Seco-5, 7, 10(19)-choles

tatriene-2-(2'-hydroxyethyl)-1,3,25-triol 化合物 3 2) の合成

化合物 3 1 の合成法と同じ方法によりシリルエーテル体である化合物 2 3 (25.0 mg, 47.5 μ mol) から無色固体の化合物 3 2 (8.5 mg, 39 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 13.85 (c 0.00722, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 2.26 (dd, 1H, $J = 8.0, 12.8$ Hz), 2.53 (bs, 1H), 2.66 (dd, 1H, $J = 4.0, 13.2$ Hz), 2.83 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.30 (bs, 1H), 6.01 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz); HREIMS $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (M^+) 計算値 460.3553, 測定値 460.3557.

(3) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-Seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-2-(3'-hydroxypropyl)-1, 3, 25-triol 化合物 3 3) の合成

化合物 3 1 の合成法と同じ方法により、シリルエーテル体である化合物 2 8 (25.0 mg, 46.3 μ mol) から無色固体である化合物 3 3 (7.2 mg, 33 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 161.29 (c 0.00186, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 2.25 (dd, 1H, $J = 8.4, 13.2$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $J = 4.0, 13.2$ Hz), 2.83 (m, 1H), 3.70 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.90 (dt, 1H, $J = 4.0, 8.0$ Hz), 4.38 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.00 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.28 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.00 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz)

(4) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-Seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-2-ethyl-1, 3, 25-triol 化合物 3 4) の合成

化合物 3 1 の合成法と同じ方法により、enynne体である化合物 2 4 (30.0 mg, 75.8 μ mol) から無色固体の化合物 3 4 (6.8 mg, 20 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 0.95 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.24 (dd, 1H, $J = 8.8, 12.8$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $J = 4.0,$

13.2 Hz), 2.83 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.99 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 5.27 (bs, 1H), 6.00 (d, 1H, J= 11.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J= 11.2 Hz); HREIMS $C_{29}H_{48}O_3$ (M^+) 計算値 444.3603, 測定値 460.3604.

- (5) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-Seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-2-propyl-1, 3, 25-triol 化合物35) の合成

化合物31の合成法と同じ方法により、enynne体である化合物29 (30.0 mg, 73.2 μ mol) から無色固体の化合物35 (6.2 mg, 18 %) を得た。

- 10 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, J= 6.4 Hz), 1.01 (t, 3H, J= 6.8 Hz), 2.24 (dd, 1H, J= 8.8, 12.4 Hz), 2.66 (dd, 1H, J= 4.0, 13.2 Hz), 2.83 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.39 (bs, 1H), 4.99 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 5.27 (bs, 1H), 6.00 (d, 1H, J= 11.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J= 11.2 Hz). ; HREIMS $C_{30}H_{50}O_3$ (M^+) 計算値 458.3760, 測定値 458.3755.

- 15 (試験例1) ビタミンDレセプター (VDR) への結合試験

ウシ胸腺 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 受容体をヤマサ醤油株式会社から購入し (lot. 110431)、1アンプル (約25mg) を0.05Mリン酸0.05Mカリウム緩衝液 (pH7.4) 55mlに使用直前に溶解した。各種濃度の 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 または本発明化合物31~35の20 エタノール溶液50 μ lとレセプター溶液500 μ l (0.23mgタンパク質) とを室温で1時間プレインキュベーションした後、 [3H] - 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 を最終濃度0.1nMとなるように加えて、4℃で一晩インキュベーションした。

- 25 結合と非結合の [3H] - 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 を分離するために、反応物をデキストラン被覆チャコールで4℃で30分間処理して遠心分離した (3000rpm, 10分間)。その上清500 μ lを9.5mlのAC S-I I (Amersham, England) と混合し、放射活性を測定した。

本発明化合物31~35のVDRへの結合性は、50%結合阻害濃度を 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 を100としたときの比で表し評価した。結果

を表 1 に示す。

表 1

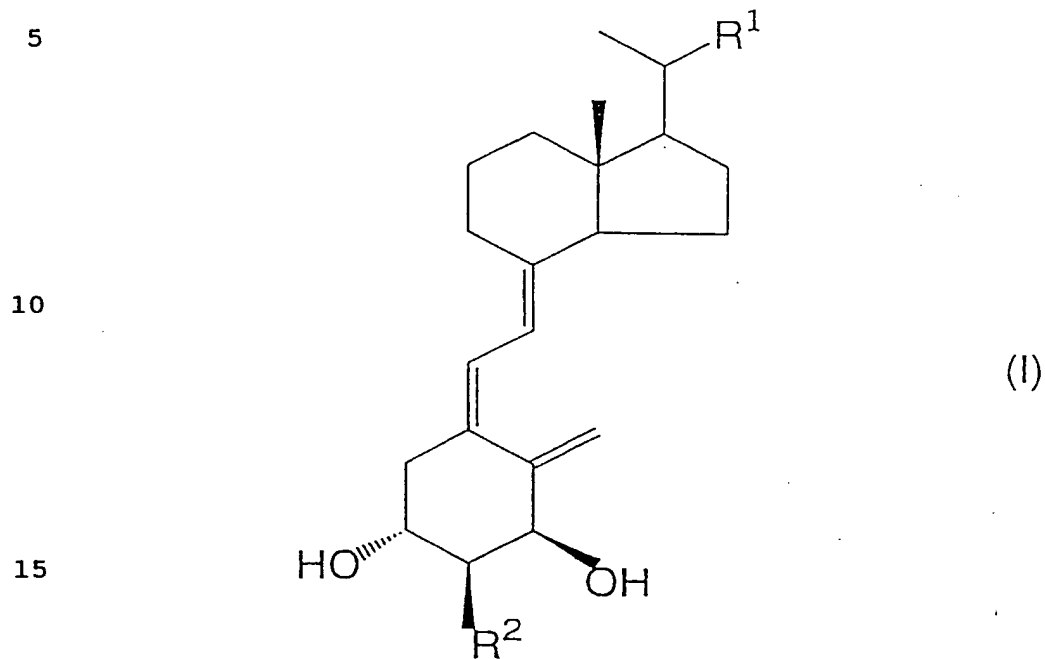
5	化 合 物	結 合 性
	3 1	2 0
	3 2	7 0
10	3 3	3 0 0
	3 4	4 0
15	3 5	2 0

産業上の利用の可能性

本発明の一般式 (I) (II)、(III) で表されるビタミンD誘導体はいずれも新規化合物であり、医薬として有用である可能性がある。また、本発明の
 20 化合物は、活性型ビタミンD₃ (即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃) の代謝の研究において有用な試薬となりうる可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



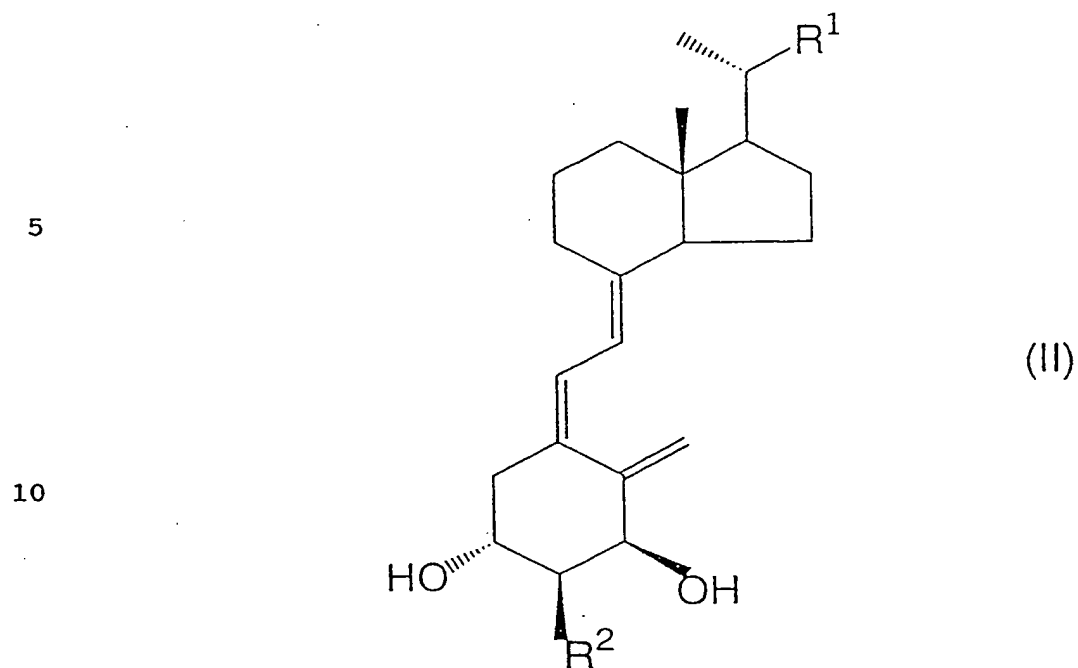
20 (式中、 R^1 は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R^2 は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換

25 基を有する)

で表されるビタミンD誘導体。

2. 一般式 (II) :



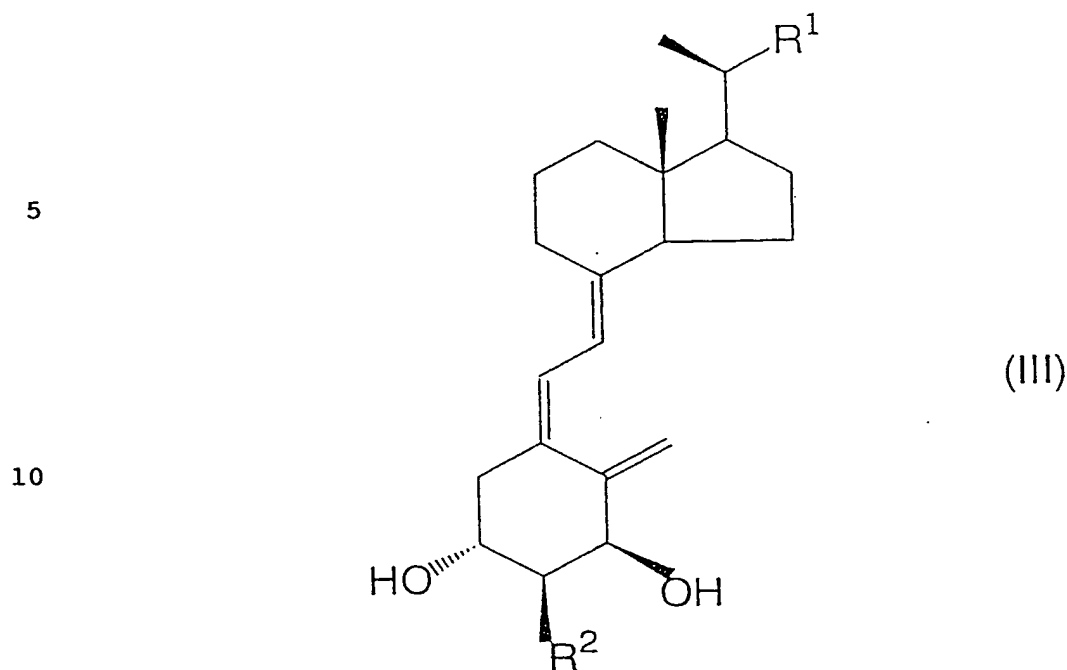
15 (式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換

20 基を有する)

で表される請求項1記載のビタミンD誘導体。

3. 一般式 (III) :



15 (式中、 R^1 は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R^2 は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

20

で表される請求項1に記載のビタミンD誘導体。

4. R^2 がヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基のいずれかである、請求項1から3の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

25

5. R^1 が4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である、請求項1から4の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

6. (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-

トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - (2' - ヒドロキシエチル) - 1, 3, 2
5 - トリオール、

5 (5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - (3' - ヒドロキシプロピル) - 1, 3,
2 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - (4' - ヒドロキシブチル) - 1, 3, 2
10 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - (5' - ヒドロキシペンチル) - 1, 3,
2 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
15 0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - (6' - ヒドロキシヘキシル) - 1, 3,
2 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - エチル - 1, 3, 2 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
20 0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - プロピル - 1, 3, 2 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - ブチル - 1, 3, 2 5 - トリオール、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - ペンチル - 1, 3, 2 5 - トリオール、お
25 よび、

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 2 O R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 1
0 (1 9) - コレスタトリエン - 2 - ヘキシル - 1, 3, 2 5 - トリオール

から成る群から選択される化合物である、請求項 1 記載のビタミン D 誘導体。

7. 請求項 1 から 6 の何れか 1 項に記載のビタミン D 誘導体を有効成分として

含む医薬組成物。

8. カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤である、請求項7に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 02 May, 1999 (02.05.99) (Family: none)	1-8
X A	WO, 96/01811, A1 (THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY), 25 January, 1996 (25.01.96) (Family: none)	1-6 7-8
X	JP, 6-41059, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94) (Family: none)	1-8
X	ONO, Yoshiyuki et al, "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. synthesis of active vitamin D3 analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats", Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol.45, No.10, pp.1626-1630	1-8
PX	SUHARA, Yoshitomo et al, "Syntheses and biological evaluation of novel 2 α -substituted 1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ analogues", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol.10, No.10, pp.1129-1132	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 November, 2000 (17.11.00)Date of mailing of the international search report
12 December, 2000 (12.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha) 2.5月. 1999 (02.05.99) (ファミリーなし)	1~8
X	WO, 96/01811, A1 (THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY)	1~6
A	25.1月. 1996 (25.01.96) (ファミリーなし)	7~8
X	JP, 6-41059, A (中外製薬株式会社) 15.2月. 1994 (15.02.94) (ファミリーなし)	1~8

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.11.00

国際調査報告の発送日

12.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ONO, Yoshiyuki et al, "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. synthesis of active vitamin D ₃ analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectom ized rats", Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol.45 No.10, p.1626-1630	1 ~ 8
PX	SUHARA, Yoshitomo et al, "Syntheses and biological evaluation of novel 2 α -substitute d 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ analogues", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol.10 No.10, p.1129-1132	1 ~ 8